



X. COPIE, O. PIOT
Centre Cardiologique du Nord, SAINT-DENIS.

Statistiquement, dans des populations sélectionnées, le défibrillateur augmente la durée de vie de 5 à 30 %.

Individuellement, certains patients éviteront un décès prématuré et pourront continuer à vivre dans des conditions acceptables.

Toute la difficulté réside dans l'identification des sujets qui tireront un bénéfice de l'implantation et d'éviter d'ajouter les contraintes d'une prothèse complexe à des patients qui ne s'en serviront pas.

Combien d'années de vie supplémentaires peut vous offrir votre défibrillateur ?

Lorsque le défibrillateur implantable est apparu, en 1981, peu de médecins imaginaient l'essor considérable qu'il prendrait pour prévenir la mort subite. Le défibrillateur était alors réservé à de rares patients, avec pour principale atteinte une maladie du rythme cardiaque. Il a fallu la vision de l'industrie des stimulateurs cardiaques pour faire le pari du défibrillateur, imaginant très tôt qu'il remplacerait les antiarythmiques. La communauté médicale n'a pas non plus été en reste, comprenant l'importance des grands essais randomisés, réservés jusqu'alors aux médicaments. Ni les valves cardiaques, ni les endoprothèses coronaires n'ont fait l'objet d'essais contrôlés comme le défibrillateur, avec pour finalité de démontrer un bénéfice en années de vie sauvées.

Les résultats des grands essais permettent d'évaluer le bénéfice attendu d'un défibrillateur, information importante pour ceux qui décident des budgets alloués à la santé, mais aussi pour ceux qui soignent au jour le jour les malades du cœur. Certes l'information est statistique, et pour chaque patient on ne saura pas avant la fin si le défibrillateur a été utile, neutre, ou délétère, mais au moment de décider d'une implantation on peut entrevoir l'amplitude de l'effet escompté.

■ IMPORTANCE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE

Le développement du défibrillateur est en rapport avec l'importance épidémiologique de la mort subite d'origine cardiaque. La mort subite d'origine cardiaque a une définition imparfaite, mais qui a le mérite d'être simple et acceptée par la majorité. Un décès est considéré comme subit s'il survient dans l'heure suivant le début des symptômes.

Dans les pays occidentaux, compte tenu de la prévalence de la maladie coronaire, la majorité des morts subites sont en rapport avec un trouble du rythme ventriculaire rapide. L'analyse des Holter de patients décédés en cours d'enregistrement retrouve une majorité de troubles du rythme ventriculaire rapides [1]. Qui dit majorité dit aussi que des patients décèdent subitement de bradycardie ou de dissociation électro-mécanique. C'est un des apports des essais sur le défibrillateur

► Défibrillateur implantable

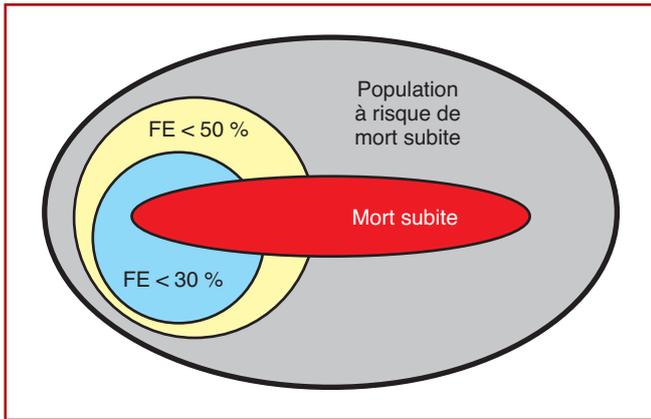


Fig. 1 : Dans un groupe à risque de mort subite, comme après un infarctus du myocarde (ensemble gris), seule une fraction des patients fera réellement une mort subite (ensemble rouge). Même si le taux de mort subite est élevé quand la fraction d'éjection est inférieure à 35 %, la majorité des décès dans ce groupe ne seront pas subits, et la majorité des décès subits surviendront chez des patients ayant plus de 35 % de fraction d'éjection.

d'avoir remis la mort subite dans un contexte plus vaste que celui des tachycardies. Avec le temps, un glissement s'était produit, tendant à assimiler mort subite et mort rythmique.

Le défibrillateur est un outil complexe et spécifique du rythme cardiaque. Il est fait pour traiter les troubles du rythme ventriculaire rapides, mais sert aussi à traiter les bradycardies. Dans l'insuffisance cardiaque avec désynchronisation, c'est un traitement hémodynamique. Le bénéfice du défibrillateur ne peut donc plus être analysé comme simple traitement des troubles du rythme ventriculaire rapides, mais, à l'instar de certains médicaments, il faut prendre en compte ses effets multiples.

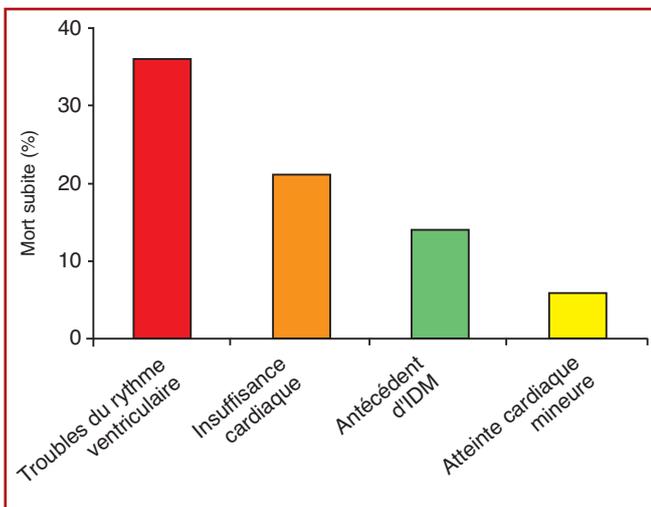


Fig. 2 : Risque individuel de mort subite. Les sous-groupes caractérisés ici ont un risque individuel décroissant de mort subite.

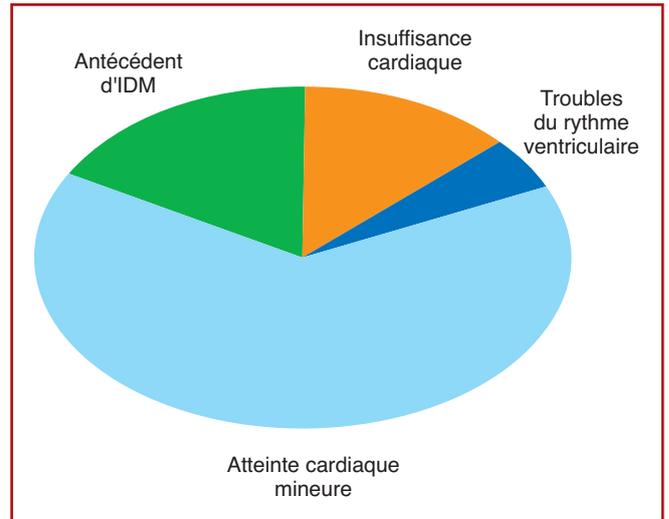


Fig. 3 : Nombre total de morts subites en fonction du degré de sévérité de la maladie cardiaque. Même si les patients qui n'ont qu'une atteinte cardiaque mineure ont un risque individuel de mort subite bas, leur grand nombre fait qu'ils constituent le plus grand "réservoir" de morts subites au niveau de la population. Si l'on veut espérer un impact significatif sur la prévention de la mort subite au niveau de la population, c'est chez ces patients les moins graves qu'il convient de diriger les efforts de prévention.

La mort subite est une des premières formes de décès des patients atteints de maladie du cœur, mais c'est aussi une des premières formes de décès dans la population générale (fig. 1, 2 et 3). Une des grandes difficultés du progrès dans la prévention de la mort subite d'origine cardiaque est d'identifier les patients à risques. Les sous-groupes les plus menacés sont dorénavant identifiés et doivent être implantés avec un défibrillateur. Ils ne représentent cependant qu'une faible proportion des patients qui feront une mort subite. Dans cette optique, nous pouvons imaginer une extension toujours croissante de la population cible (jusqu'à l'implantation de tout adulte?) ou des travaux cherchant à affiner les critères prédictifs de mort subite.

■ LES LIMITES DES ESSAIS CLINIQUES AVEC LE DEFIBRILLATEUR IMPLANTABLE

Comme pour tout essai clinique, il est important de bien comprendre les notions de réduction de risque absolu et de risque relatif. La réduction de risque absolu est la différence entre le groupe contrôle et le groupe intervention (ici entre le groupe traitement médical et le groupe traitement médical avec implantation d'un défibrillateur). Si le défibrillateur fait passer la mortalité de 10 à 6 %, la réduction de risque absolu est de 4 %. La réduction du risque relatif est le pourcentage de réduction du risque avec l'intervention. Dans l'exemple précédent, ce pourcentage de réduction est de 40 % (4 % de

réduction de risque absolu divisé par 10 % de mortalité dans le groupe contrôle).

Ces deux notions de risque absolu et de risque relatif doivent être connues pour interpréter un essai. Par exemple, si un traitement fait passer le risque de mortalité de 2 à 1 %, le risque relatif baisse de 50 %, ce qui est mieux que dans l'exemple précédent, mais le risque absolu ne baisse que de 1 %, ce qui est moins bien. On utilise aussi souvent la notion de nombre de patients qu'il faut traiter pour éviter un événement. Ce nombre de patients à traiter est l'inverse de la réduction du risque absolu. Dans le premier exemple, le nombre de patients à traiter pour éviter un événement est 25 (100 % divisé par 4 %), dans le second 100 (100 % divisé par 1 %).

Certaines limites des essais avec le défibrillateur sont inhérentes à l'évolution de la technique. Les premiers appareils imposaient une intervention chirurgicale lourde, avec une mortalité de 5 % lors du premier mois postopératoire. Avec l'apparition des boîtiers actifs, placés en pré- ou rétro-pectoral, le risque de mortalité périopératoire tend vers 0. Cette mortalité initiale qui jouait en défaveur du défibrillateur doit être considérée lorsque l'on interprète les essais les plus anciens. De plus, l'évolution technique permet au défibrillateur d'améliorer la qualité de vie, mais aussi la survie des patients. L'évolution la plus notable est l'intégration au sys-

tème de défibrillation, d'un système de resynchronisation triple-chambre.

Les lois du marché et de la publication scientifique imposent aussi leur marque sur les grands essais. Le coût des grands essais est important, et les retombées en sont attendues avec impatience par les fabricants. Les patients (et leurs familles), menacés de mort subite, attendent aussi l'évolution des traitements et des recommandations qui leur sauveront peut-être la vie. En conséquence, des analyses intermédiaires sont généralement prévues pour interrompre prématurément l'essai si l'objectif visé est atteint. Cette manière de faire est statistiquement valide, car les critères de significativité sont renforcés pour tenir compte des analyses multiples, mais elle prive de renseignements importants qui pourraient apparaître avec des durées de suivi plus longues. En particulier, dans le cas du défibrillateur dont le coût initial est important pour un coût de suivi marginal, les analyses médico-économiques des grands essais sont effectuées pour des durées moyennes de suivi de 24 mois alors que la longévité de l'appareil approche 5 ans.

■ RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

Le **tableau I** résume les résultats publiés des grands essais avec le défibrillateur et son effet sur la mortalité.

Groupes à risque	Etudes	Odds ratio	Réduction de mortalité
Trouble du rythme ventriculaire spontané ou inducible	- AVID (n = 1016)	0,59 (0,43 – 0,81)	8,2 %
	- CIDS (n = 669)	0,81 (0,57 – 1,14)	4,3 %
	- CASH (n = 288)	0,71 (0,43 – 1,18)	8,1 %
	- MADIT I (n = 196)	0,30 (0,15 – 0,59)	22,8 %
	- MUSTT (n = 514)	0,34 (0,22 – 0,53)	23,0 %
Insuffisance cardiaque ou dysfonction ventriculaire gauche	- MADIT II (n = 1 232)	0,68 (0,50 – 0,92)	5,4 %
	- AMIOVIRT (n = 103)	0,86 (0,27 – 2,75)	1,7 %
	- CAT (n = 104)	0,76 (0,33 – 1,80)	5,4 %
	- COMPANION (n = 903)	0,64 (0,46 – 0,90)	7,3 %
	- SCD-HEFT (n = 1 676)	0,70 (0,56 – 0,87)	6,8 %
	- DEFINITE (n = 458)	0,66 (0,39 – 1,11)	5,2 %
Dysfonction ventriculaire gauche dans des circonstances particulières	- CABG-Patch (n = 900)	1,11 (0,81 – 1,52)	
	- DINAMIT (n = 674)	1,12 (0,76 – 1,67)	
	- BEST-ICD (n = 138)	1,17 (0,39 – 3,58)	
Combinaison des études		0,69 (0,58 – 0,83)	
Les études sont désignées par leurs acronymes. En noir, la mortalité totale est diminuée par le défibrillateur et la différence statistiquement significative. En rouge, la mortalité est diminuée, mais la différence n'atteint pas le seuil de significativité statistique. En bleu, la mortalité n'est pas diminuée, mais il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative.			

Tableau I : Résultats des grands essais effectués avec le défibrillateur.

► Défibrillateur implantable

>>> L'étude AVID est le premier grand essai à avoir démontré l'efficacité du défibrillateur pour réduire la mortalité globale [2]. Les patients étaient inclus après un arrêt cardiaque par TV ou FV, une TV syncopale, ou une TV mal supportée avec dysfonction systolique du ventricule gauche. Les premiers patients ont été inclus en 1993 et l'essai interrompu en 1997. La réduction relative de mortalité grâce au défibrillateur a été de 31 %, ce qui se traduit par **un allongement moyen de la vie de 2,7 mois sur 3 ans de suivi**. Le nombre de patients à implanter pour sauver une vie est de 12 (8,2 % de réduction du risque absolu). Le coût du défibrillateur à 3 ans pour sauver une année de vie était d'approximativement 67 000 \$.

>>> CIDS est le pendant canadien d'AVID [3]. Les critères d'inclusion étaient proches. Le bénéfice du défibrillateur est moins net. Premièrement, la différence de mortalité n'atteint pas la significativité statistique ($p = 0,14$). Il y a donc 14 % de chances que cette différence soit due au hasard. La réduction du risque relatif est de 20 %, et du risque absolu 4,3 %. Le nombre de patients à implanter pour sauver une vie est de 23 sur une période de 36 mois. Le coût du défibrillateur pour sauver une année de vie était d'approximativement 150 000 \$. Un travail intéressant a été effectué par un des centres participants. Ce centre avait inclus 120 patients, et ils ont continué le suivi sans modifier la stratégie initiale en dehors des patients ayant des effets secondaires du traitement. Après un suivi moyen de plus de 5 ans, il existait une différence significative de mortalité en faveur du défibrillateur (47 % vs 27 %, $p = 0,02$).

>>> L'étude CASH incluait des patients ressuscités après un arrêt cardiaque dû à un trouble du rythme ventriculaire, sans cause réversible [4]. Une nouvelle fois le seuil de significativité statistique n'est pas atteint ($p = 0,16$). Il existait une réduction du risque relatif de mortalité de 23 %, et du risque absolu de 8,1 %.

Si l'on combine les 3 essais AVID, CIDS, et CASH, on peut calculer **que le défibrillateur prolonge la vie en moyenne de 2,1 mois sur la durée de l'essai**.

>>> MADIT (appelée par la suite MADIT-I) est le premier essai dit de prévention primaire concernant le défibrillateur [5]. Numériquement limité (196 patients), il démontrait avec force qu'en choisissant des critères stricts de sélection pour implanter un défibrillateur, on obtenait un résultat statistiquement mais surtout cliniquement très significatif. Les patients inclus avaient une cardiomyopathie ischémique avec moins de 35 % de fraction d'éjection, des tachycardies ventriculaires non soutenues sur l'enregistrement Holter, et une tachycardie ventriculaire inductible et non supprimable par le procainamide.

Ces critères stricts ont permis de retrouver une réduction relative de mortalité de 54 %, et **un gain en durée de vie gagnée de 10 mois sur un suivi moyen de 27 mois**.

>>> Poussés par le succès de MADIT, les investigateurs ont poursuivi leurs travaux dans une seconde étude MADIT (dite MADIT-II) [6]. Il s'agissait toujours de cardiomyopathies ischémiques, mais cette fois-ci le critère d'inclusion était limité à une fraction d'éjection inférieure à 30 %. Sur un suivi moyen de 20 mois, **la réduction relative de mortalité était de 31 %**. Pour sauver une vie, il était nécessaire d'implanter 10 patients pour un suivi moyen de 10 mois.

>>> L'essai COMPANION est complexe car il étudiait à la fois l'effet de la resynchronisation et du défibrillateur dans la prévention des hospitalisations (quelle qu'en soit la cause) et de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque à QRS larges [7]. **Le risque relatif de mortalité était réduit de 36 % par la combinaison d'un défibrillateur et de la resynchronisation** par rapport au traitement médical, mais il n'y avait pas de différence significative entre le défibrillateur multisite et le stimulateur multisite.

>>> L'essai SCD-HeFT incluait des insuffisants cardiaques (classe NYHA II ou III) et une fraction d'éjection inférieure à 35 %, que la dysfonction systolique du ventricule gauche soit ischémique ou non [8]. Avec un suivi plus prolongé que dans les autres essais (médiane de 45 mois), SCD-HeFT a démontré une supériorité du défibrillateur sur le traitement médical (que celui-ci soit conventionnel de l'insuffisance cardiaque, ou inclue de l'amiodarone). **La réduction relative de mortalité était de 23 % avec le défibrillateur** ($p = 0,007$).

>>> Deux essais qui n'ont pas démontré de supériorité du défibrillateur par rapport à un traitement conventionnel sont particulièrement intéressants pour la sélection des patients candidats à un défibrillateur :

– CABG patch avait inclus de 1990 à 1997 des patients candidats à des pontages coronaires, ayant une fraction d'éjection inférieure à 35 % et des potentiels tardifs [9]. La mortalité était supérieure dans le groupe défibrillateur, mais sans significativité statistique,

– DINAMIT avait inclus des patients ayant fait un infarctus du myocarde récent (6 à 40 jours), responsable d'une importante dysfonction systolique du ventricule gauche et d'une modification de la balance sympatho-vagale (variabilité de la fréquence cardiaque diminuée) [10]. Une nouvelle fois, la mortalité globale était supérieure dans le groupe défibrillateur, mais sans significativité statistique.

Dans ces deux essais, le défibrillateur réduisait significativement les décès qualifiés de subits, mais le nombre des décès non subits était prépondérant, empêchant de démontrer le bénéfice du défibrillateur. Les raisons pour expliquer la négativité de ces essais ont fait couler beaucoup d'encre. Elles ne sont pas, et ne seront probablement jamais, parfaitement comprises.

Une explication clinique séduisante, qui se traduit d'ailleurs dans des chiffres de mortalité du groupe témoin inférieurs aux autres essais, est l'importance de la revascularisation et l'évolution naturelle de la cardiomyopathie ischémique. Il est fréquent de constater une amélioration progressive des paramètres de fonction ventriculaire gauche après des pontages ou après un infarctus du myocarde revascularisé. Sur le papier, à l'inclusion dans l'essai, les patients avaient une fraction d'éjection basse, comparable à celle des patients de MADIT-II. Il n'est pas dit que quelques mois après l'inclusion, un certain nombre de ces patients n'avaient plus qu'une dysfonction modérée du VG.

Quand on tente une lecture globale des essais avec le défibrillateur, on s'aperçoit qu'il faut une mortalité dans le groupe témoin d'au moins 30 % pour démontrer un bénéfice. Selon la gravité de la maladie cardiaque sous-jacente, ce seuil est atteint plus ou moins vite. Dans un essai très favorable au défibrillateur comme MADIT-I, la mortalité à 1 an des sujets contrôles était de 17 % (seulement dépassée par l'étude COMPANION avec 19 %).

Les essais favorables au défibrillateur mais avec une amplitude moins importante du bénéfice comme AVID, CIDS, CASH, ou MADIT-II avaient des mortalités à 1 an dans le groupe contrôle respectivement de 12, 10, 9, et 10 %. Avec une mortalité annuelle du groupe contrôle de "seulement" 7 %, SCD-HeFT est positif grâce à un suivi prolongé, et avec la même mortalité annuelle, DEFINITE suggère une réduction de mortalité sans atteindre la significativité statistique. **Quand la mortalité annuelle est faible (4 % dans les groupes contrôles de AMIOVIRT et CAT), on ne peut pas démontrer l'intérêt du défibrillateur.**

■ RAPPORT COUT/EFFICACITE OU BENEFICE/RISQUE ?

Le défibrillateur a l'image d'un traitement coûteux. Certes, son rapport coût/efficacité est plus élevé que celui de l'aspirine en phase aiguë d'infarctus, mais il est certainement beaucoup plus bas que par exemple de nombreuses mesures administratives empilées comme un mille-feuille depuis quelques

- ▶ Les grands essais avec le défibrillateur ont clairement démontré son bénéfice pour réduire la mortalité globale dans des populations sélectionnées.
- ▶ Le taux de mortalité du groupe contrôle est un paramètre essentiel à prendre en compte pour comprendre le résultat des essais.
- ▶ Dans une décision d'implantation d'un défibrillateur, c'est plus le rapport bénéfice/risque qui doit être considéré que le rapport coût/efficacité.

années. Ce rapport coût/efficacité est difficile à calculer et surtout à transposer d'une étude faite sur des patients sélectionnés, dans un ou des pays avec un système de santé donné. Le rapport coût/efficacité peut servir aux instances de remboursement à définir les populations cibles, et aux groupes de travail des Sociétés savantes pour élaborer des recommandations.

Dans le rapport singulier du médecin avec son patient, il est très difficile de prendre en compte et encore plus d'invoquer le coût d'un traitement. Alors que notre première obligation est une obligation de moyen, on imagine mal la défense d'un praticien qui évoquerait le coût d'un traitement pour l'avoir refusé à son patient. Le rapport bénéfice/risque est donc bien plus important que le coût/efficacité dans ce colloque singulier.

Le défibrillateur, malgré ses avantages uniques pour la prévention de la mort subite, reste un traitement complexe. Dans une décision d'implantation, il est essentiel de mettre en balance le bénéfice attendu du défibrillateur (que l'on peut supposer grâce à la connaissance des essais) et ses complications. Si le taux attendu de troubles du rythme ventriculaire graves est faible et l'espérance de vie prolongée, il y a fort à parier que les complications du défibrillateur prendront le pas sur le bénéfice (c'est peut-être cette histoire que nous sommes en train d'écrire dans le syndrome de Brugada). En revanche, quand le taux de mortalité subite est élevé et que l'espérance de vie se compte en années et non en dizaines d'années, le défibrillateur est un moyen très efficace pour allonger la vie au prix de complications rares et généralement réversibles (la dysfonction ventriculaire gauche ischémique est exemplaire dans ce sens).

■ CONCLUSION

Si votre couple a 2,1 enfants, que le revenu moyen annuel de votre ménage est de 26 696 euros, et si vous résidez au centre de l'Europe au sommet d'une colline appelée Niedermittlauer Heiligenkopf dans le Land de Hesse, alors l'implantation

► Défibrillateur implantable

d'un défibrillateur effectué après un arrêt cardiaque à Hambourg augmentera votre durée de vie de 2,1 mois.

Si vous ne répondez pas strictement à ces critères, votre durée de vie sera d'autant plus prolongée que votre risque de mort subite est élevé. Avec un risque de mortalité d'au moins 7 à 10 % par an, subite pour une part significative, le défibrillateur constitue l'outil indispensable pour continuer de vivre dans des conditions très acceptables. L'expérience prouve que chez les patients qui ont pris l'habitude de vivre avec une maladie cardiaque grave, le défibrillateur est généralement très bien accepté et constitue même un facteur puissant de réassurance.

Pour continuer son développement, la fiabilité et la longévité du matériel doivent encore progresser. Idéalement, il faudrait que le défibrillateur rejoigne dans ces domaines les performances des stimulateurs cardiaques. ■

Bibliographie

1. BAYES DE LUNA A, COUMEL P, LECLERCQ JF. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*, 1989; 117: 151-9.

2. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1576-83.

3. CONOLLY SJ, GENT M, ROBERT RS *et al.* Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized study of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 2000; 101: 1297-302.

4. KUCK KH, CAPPATO R, SIEBELS J, RUPPEL R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*, 2000; 102: 748-54.

5. MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS *et al.* Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators (MADIT). *N Engl J Med*, 1996; 335: 1933-40.

6. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ *et al.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002; 346: 877-83.

7. BRISTOW MR, SAXON LA, BOEHMER J *et al.* Cardiac resynchronization with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2140-50.

8. BARDY GH, LEE KL, MARK DB *et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225-37.

9. BIGGER JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch trial investigators. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1569-75.

10. HOHNLOSER SH, KUCK KH, DORIAN P *et al.* Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2481-8.